

7831-7838.

[8] 刘爱萍,詹思延,李立明. 低密度脂蛋白受体基因多态性与血脂、肥胖及高血压的关系[J]. 中华流行病学杂志,2000,21(6):60-62.

[9] Frikke-Schmidt R,Nordestgaard BG,Schnohr P,et al. Single nucleotide polymorphism in the low-density lipoprotein receptor is associated with a threefold risk of stroke. A case-control and prospective study[J]. Eur Heart,2004,25(11):943-951.

[10] Bovenschen N,Herz J,Grimbergen JM,et al. Elevated plasma factor Ⅷ in a mouse model of low-density lipoprotein receptor-related protein deficiency[J]. Blood,2003,101(10):3933-3939.

[11] Bovenschen N,Mertens K,Hu L,et al. LDL receptor cooperates with LDL receptor-related protein in regulating plasma levels of coagulation factor VIII in vivo[J]. Blood,2005,106(3):906-912.

[12] Kamphuisen PW,Eikenboom JC,Bertina RM. Elevated factor VI-II levels and the risk of thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2001,21(5):731-738.

[13] Folsom AR,Rosamond WD,Shahar E,et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Study Investigators [J]. Circulation,1999,100(7):736-742.

[14] Martinelli N,Girelli D,Lunghi B,et al. Polymorphisms at LDLR locus may be associated with coronary artery disease through modulation of coagulation factor VIII activity and independently from lipid profile[J]. Blood,2010,116(25):5688-5697.

[15] Kamphuisen PW,Eikenboom JC,Bertina RM. Elevated factor VI-II levels and the risk of thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2001,21(5):731-738.

[16] Zhu H,Tucker HM,Greear KE,et al. A common polymorphism decreases low-density lipoprotein receptor exon 12 splicing efficiency and associates with increased cholesterol[J]. Hum Mol Genet,2007,16(14):1765-1772.

[17] Calara F,Silvestre M,Casanada F,et al. Spontaneous plaque rupture and secondary thrombosis in apolipoprotein E-deficient and LDL receptor-deficient mice[J]. Pathol,2001,195(2):257-263.

[18] Munshi A,Babu MS,Kaul S,et al. Association of LPL gene variant and LDL,HDL,VLDL cholesterol and triglyceride levels with ischemic stroke and its subtypes[J]. Neurol Sci,2012,318(1-2):51-54.

[19] Shimo-Nakanishi Y,Urabe T,Hattori N,et al. Polymorphism of the lipoprotein lipase gene and risk of atherothrombotic cerebral infarction in the Japanese[J]. Stroke,2001,32(7):1481-1486.

[20] Larson I,Hoffmann MM,Ordovas JM,et al. The lipoprotein lipase HindIII polymorphism;association with total cholesterol and LDLcholesterol, but not with HDL and triglycerides in 342 females[J]. Clin Chem,1999,45(7):963-968.

[21] Xu E,Li W,Zhan L,et al. Polymorphisms of the lipoprotein lipase gene are associated with atherosclerotic cerebral infarction in the Chinese[J]. Neuroscience,2008,155(2):403-408.

[22] Araújo LM,Cendoroglo MS,Gigek CO,et al. Association of lipase lipoprotein polymorphisms with high-density lipoprotein and triglycerides in elderly men[J]. Genet Mol Res,2010,9(1):86-96.

[23] Izar MC,Helfenstein T,Ihara SS,et al. Association of lipoprotein lipase D9N polymorphism with myocardial infarction in type 2 diabetes: the genetics, outcomes, and lipids in type 2 diabetes (GOLD) study[J]. Atherosclerosis,2009,204(1):165-170.

(收稿日期:2013-04-25)

• 综 述 •

D-二聚体的临床价值:来自系统评价和 Meta 分析的结论

孙 黎,胡志德 综述,胡成进 审校
(济南军区总医院实验诊断科,山东济南 250031)

关键词:D-二聚体; 系统评价; Meta 分析
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 20. 037 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)20-2718-03

当凝血系统被某种病理或者生理因素激活后,可以通过多种方式和途径激活凝血酶,进而引起纤维蛋白铰链,在出血部位形成血栓。铰链的纤维蛋白可以被随后激活的纤溶系统降解,产生一系列纤维蛋白降解产物(FDP)。D-二聚体是一种临床常规检测的 FDP,其增高往往说明体内有血栓形成,且血栓正在被纤溶系统降解。长期以来,人们对 D-二聚体的临床价值进行了深入的研究,发现其在血栓性疾病的筛查、诊断、治疗监测和预后评估方面具有重要价值。然而,已有的研究结论之间或多或少存在一些差异,导致临床医师在应用这些研究结论指导临床工作时总感“难以取舍”,这一现状极大地限制了临床研究成果向临床实践的转化。

循证医学是近年来兴起的一门医学科学,其核心思想就是要求医疗实践应以具有科学依据的临床研究为基础,结合丰富、正确的临床经验来实施,以使患者能获得正确、高效、经济的治疗。宏观上讲,在探讨一个具体的临床问题(比如 B 型钠

尿酸对心力衰竭的诊断价值),循证医学的重要任务之一就是整合已有的研究结论,定性或者定量地回答一个具体的临床问题,确立目前针对该问题的证据级别和结论。在对已有的研究结论进行整合的过程中,系统评价是主要用于定性地描述研究结果,Meta 分析则是最常用的定量数据整合手段。系统评价和 Meta 分析将多个研究的数据进行了汇总,从而得到了扩大样本的目的,研究结论也因而具有更强的“稳健性”。从循证医学证据等级的角度来讲,系统评价和 Meta 分析是目前确立的最高证据等级,因此在疾病指南的制定中占有更高的权重,更容易影响临床实践。本文拟就 D-二聚体的临床意义,特别是已有的来自系统评价和 Meta 分析的研究结论进行简要综述。

1 深静脉血栓形成

1.1 深静脉血栓形成的诊断 长期以来,对于深静脉血栓形成的诊断一直依赖于影像学手段。对于内脏血栓形成(比如肺

作者简介:孙黎,女,主管技师,主要从事血栓与止血研究。

栓塞)的诊断需要 CT 或者磁共振,对于肢体血栓形成的诊断则需要进行血管造影。这些影像学手段都或多或少存在一些缺陷。比如,CT 和磁共振的检查费用相对昂贵,不宜作为发病率较低的疾病的筛查工具;CT 和磁共振检查结果的准确性与影像科医师的经验有关;血管造影属于有创的检查,有一定的副作用,部分患者难以接受。因此,临床医师迫切需要一种静脉血栓形成的筛查手段,以减少不必要的影像学检查。

对 45 项已有的临床研究进行的荟萃分析结果表明,D-二聚体定量检测试验对深静脉血栓形成的诊断敏感性为 95%,但对应的特异性仅为 50%^[1,2]。D-二聚体的这一诊断特性表明其可以作为静脉血栓形成的初筛指标。此外,研究表明,D-二聚体对于脑静脉血栓形成的总体诊断敏感性为 94%,特异性为 90%。这一结果同样提示,D-二聚体检测可以作为筛检试验而纳入脑静脉血栓形成的诊断流程中,有必要根据 D-二聚体的检测结果来决定是否进行影像学检查^[3]。

深静脉血栓如果脱落进入肺动脉,可以引起肺栓塞。大面积的肺栓塞往往病情较重,预后不良。肺栓塞的诊断同样依赖于影像学手段比如 CT。对疑似的肺栓塞患者进行风险评估,以确定患者是否接受检查费用较高的影像学检查具有极为重要的临床价值。一些基于临床症状、病史和体征的评分体系应运而生,比如 Wells 评分、日内瓦规则(Geneva rule)、Pisa 评分、Charlotte 评分和 PERC 评分。但是这些规则的条目都是一些主观的评判标准,对结果的判断与临床医师的经验有关,在临床应用中有一定难度。D-二聚体的出现,使得肺栓塞的初筛有了长足的进步。最新的 Meta 分析的结论表明,在上述基于临床症状和体征的评分体系之上再进行 D-二聚体检测,十分有助于筛查处肺栓塞的高危人群^[4]。值得注意的是,这一结论已经得到了欧洲心脏病学会(ESC)的认可,在其 2008 年制定的肺栓塞诊治指南^[5]中就将 D-二聚体检测放在了一个十分突出的为位置。该指南认为:对于高度疑似肺栓塞患者,应立即接受 CT 检测,但是对于可疑或者非高危的肺栓塞患者,应先行 D-二聚体检测,若 D-二聚体检测为阴性,则可疑直接排除肺栓塞;若为阳性,再进行 CT 检查。

1.2 静脉血栓形成的预后 在静脉血栓形成的诊断成立以后,对其预后进行科学的评估,是制定个体化治疗方案的重要依据。已有的研究表明,D-二聚体不仅可以作为肺栓塞的初筛指标,同时也可以作为近期预后的评估指标。近期开展的一项系统评价和 Meta 分析表明,肺栓塞患者就诊时的 D-二聚体水平与疾病的严重程度呈正相关,可以作为预测患者 3 个月内死亡风险的标志物^[6]。

此外,D-二聚体水平还可以作为原因不明的静脉血栓形成的预测复发指标。一项系统评价的研究表明,在静脉血栓形成的第一个疗程结束以后,检测 D-二聚体水平水平有助于预测复发,D-二聚体水平增高的患者,血栓形成的复发风险较高^[7]。在此基础上,Palareti 等^[8]开展的大型随机对照试验表明,对于不明原因的静脉血栓形成患者和肺栓塞患者,根据抗凝治疗后的一个月 D-二聚体水平来制定治疗措施可以改善患者的预后。对于 D-二聚体水平增高的患者,若继续采用抗凝治疗,有助于减少血栓复发。该研究结果提示,在深静脉血栓形成的治疗过程中,有必要根据患者在抗凝治疗结束后的一个月以内的 D-二聚体来制定治疗策略。

1.3 深静脉血栓形成的预测 恶性肿瘤患者常并发凝血系统功能异常,易发生静脉血栓形成。抗凝药物可以有效预防深静脉血栓形成,但是也会增大患者的出血风险。如何对恶性肿瘤

人群进行危险分层,根据患者的危险分层结果来决定是否进行抗凝治疗才是预防静脉血栓形成的关键。虽然以体质量指数、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白和肿瘤部位组成的 Khorana 模型对于静脉血栓形成的预测具有一定效率,但预测的准确性仍然有待于进一步提高。研究表明,恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体水平增高,提示患者发生静脉血栓形成的风险较高。而且,将 D-二聚体引入恶性肿瘤患者静脉血栓形成的风险评估体系,在一定程度上可以弥补 Khorana 模型的不足,提高预测的准确性^[9]。

2 急性主动脉夹层

CT 是诊断急性主动脉夹层的金标准,但是有其局限性。(1)CT 检查依赖于大型设备,只有患者到医院以后才能进行检测,无法实现院前检测,不利于院前急救;(2)CT 需要主观解读,CT 的诊断准确性与影像医师的经验密切相关;(3)CT 的检查费用相对昂贵,不宜作为筛检工具。D-二聚体的出现,在一定程度上削弱了 CT 在主动脉夹层中的诊断地位。3 项来自 Meta 分析的研究均不约而同地表明,在症状发生 2 h 以后,当 D-二聚体浓度小于 500 ng/mL 时,对急性主动脉夹层的诊断敏感性为 0.97 左右,特异性为 0.60 左右,阴性预测值为 0.06,即患者如果 D-二聚体浓度低于 500 ng/mL,其患主动脉夹层的概率仅为 6%^[10-12]。若将界值进一步降低,可能会获得更低的阴性预测值。因此,对于疑似急性主动脉夹层的患者,可以先进行 D-二聚体的检测,根据检测结果来判断患者的患病风险,再决定是否进行进一步的检查。值得注意的是,对于主动脉夹层的排除,D-二聚体虽然具有较高的阴性预测之,但是仍不宜作为主动脉夹层的唯一排除指标。对于高度怀疑为主动脉夹层的患者,即使 D-二聚体检测为阴性,仍然应该接受影像学检查^[13]。

3 弥散性血管内凝血

DIC 是在某些因素的促进下,机体凝血系统激活,导致微血管内弥散性微血栓形成,造成组织缺氧并伴有继发性纤溶亢进的获得性全身性血栓-出血综合征。DIC 的临床表现各异,诊断颇为棘手。目前对于 DIC 的诊断主要是基于对患者血栓和凝血功能进行评价的积分系统,D-二聚体检测占据着极为重要的位置。不管是英国血液标准委员会^[14]还是国际血栓于止血委员会^[15]制定的标准中,D-二聚体都是诊断条目之一。值得注意的是,D-二聚体对于 DIC 和非 DIC 的鉴别具有重要的价值,部分患者由于体内存在抗凝物质或者凝血因子合成不足,PT 和 APTT 常常延长,此时通过检测 D-二聚体可以判断患者凝血功能的改变是否与 DIC 有关。

4 结 语

近年来,有关于 D-二聚体的临床意义正在逐步被揭示,其中某些临床意义正是来自系统评价和 Meta 分析结论,这些结论在很大程度上指导着目前的临床医学实践工作。相信随着研究的深入,D-二聚体将会有越来越多的临床意义被揭示,也将会有越来越多的来自系统分析和 Meta 分析的高等级的医学证据被确立。这些结论无疑将进一步推进疾病的规范化诊疗,并最终为患者造福。

参考文献

- [1] Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(2): 296-304.
- [2] Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, et al. Excluding venous thrombo-

embolism using point of care D-dimer tests in outpatients; a diagnostic meta-analysis[J]. BMJ 2009, 339: b2990.

[3] Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, et al. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis; a systematic review and a meta-analysis of the literature[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(4): 582-589.

[4] Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism; a meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(7): 448-460.

[5] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism; the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. Eur Heart J, 2008, 29(18): 2276-2315.

[6] Becattini C, Lignani A, Masotti L, et al. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism[J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 33(1): 48-57.

[7] Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism[J]. Ann Intern Med, 2008, 149(7): 481-490, W494.

[8] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy[J]. N Engl J Med, 2006, 355(17): 1780-1789.

[9] Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients[J]. Blood, 2010, 116(24): 5377-5382.

[10] Shimony A, Filion KB, Mottillo S, et al. Meta-analysis of usefulness of d-dimer to diagnose acute aortic dissection[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(8): 1227-1234.

[11] Marill KA. Serum D-dimer is a sensitive test for the detection of acute aortic dissection; a pooled meta-analysis[J]. J Emerg Med, 2008, 34(4): 367-376.

[12] Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M, et al. D-dimer in ruling out acute aortic dissection; a systematic review and prospective cohort study[J]. Eur Heart J, 2007, 28(24): 3067-3075.

[13] Sutherland A, Escano J, Coon TP. D-dimer as the sole screening test for acute aortic dissection; a review of the literature[J]. Ann Emerg Med, 2008, 52(4): 339-343.

[14] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology[J]. Br J Haematol, 2009, 145(1): 24-33.

[15] Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation[J]. Thromb Haemost, 2001, 86(5): 1327-1330.

(收稿日期: 2013-05-15)

• 综 述 •

岩藻糖基转移酶 FUT4 和 LeY 糖抗原在肿瘤患者血清中的相关性研究进展

赵晓薇¹, 李树敏¹, 何述祥¹综述, 燕 秋²审校

(1. 赤峰学院附属医院检验科, 内蒙古赤峰 024000; 2. 大连医科大学生物化学教研室, 辽宁大连 116044)

关键词: 岩藻糖基转移酶; 肿瘤; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 20. 038 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2013)20-2720-02

肿瘤的发病率呈逐年上升趋势, 肿瘤转移已是威胁肿瘤患者的生命健康, 导致其死亡主要原因, 因此在临床上研究肿瘤的早期标志物是近年来的热点问题。糖的研究已经有很长的历史, 近几年研究表明在一些细胞表面的糖复合物糖蛋白、糖脂和蛋白聚糖可以介导细胞间的识别、黏附及信号转导, 人体内许多生物学作用与糖复合物有关如生长、发育、免疫反应、肿瘤的发生发展^[1]。许多研究成果表明, 糖类是生物体内除蛋白质和核酸以外的又一类重要的生物分子和重要的信息分子。本文综述将对岩藻糖基转移酶、LeY 糖抗原和肿瘤患者的血清关系作相关介绍。

1 岩藻糖基转移酶

岩藻糖基转移酶是己糖基转移酶, 催化核苷二磷酸岩藻糖将岩藻糖基转移至受体分子, 受体分子一般常为另一种糖、糖蛋白或糖脂分子。例如: 糖蛋白 6-β-L-岩藻糖基转移酶、半乳糖苷 2-β-L-岩藻糖基转移酶、3-半乳糖基-N-乙酰氨基葡萄糖苷 4-β-L-岩藻糖基转移酶^[2]。岩藻糖基转移酶 FUT4 是 α-1, 3 岩藻糖基转移酶关键合成酶, 是合成细胞表面唾液酸化的 Lewis Y 的特异性合成酶基因。同时实验还证明, 在人类的 70%~90% 上皮癌中 Lewis Y 是高表达的^[3]。岩藻糖是位于糖链末

端的六碳糖, 他的作用是将 L-岩藻糖基上的活性体 GDP-岩藻糖转移整合到糖复合物上。在岩藻糖基转移酶的基因家族 (FUTs) 中编码着一组名为酶蛋白的物质^[4]。机体组织中含有很多种岩藻糖基转移酶, 截止到目前, 人类基因组现已发现了岩藻糖基转移酶共 13 种, 根据岩藻糖基转移酶催化生成的类型不同, 具体可分几大类类: 第 1 类生成催化 α-1, 3, 1, 4-糖苷键岩藻糖基转移酶, 有 FUT3、FUT4、FUT5、FUT6、FUT7、FUT9 6 种; 第 2 类是生成催化 α-1, 2 糖苷键岩藻糖基转移酶, 有 FUT1、FUT2 两种; 再有一种催化生成 α-1, 6 糖苷键的糖基转移酶。一般而言, 岩藻糖基化容易发生在糖链的末端, 是糖链末端岩藻糖基给予糖复合物相关生物学活性^[5]。岩藻糖基转移酶 α-1, 3 是四个结构域组成的包括 (跨膜区、胞质区、催化结构域、茎部结构域), 呈现 II 型膜蛋白拓扑学样结构岩藻糖基转移酶是位于细胞质中的高尔基体膜上, FUT4 型酶基因是位于 11q21, FUT4 型酶基因是由一个单独外显子编码的, 编码着约 400 个氨基酸的蛋白质^[6]。而且氨基酸的数目不同结构也不同, FUT4 主要是催化 LewisY 寡糖抗原的关键酶, 有报道称, 在大多数鳞状上皮细胞癌、胃癌、卵巢癌中, 这些肿瘤患者的血清 α-1, 3 岩藻糖基转移酶的活性很明显, 治疗后在测血清